

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.040

## · 专论与综述 ·

## 组织工程用纤维增强天然多糖水凝胶的进展

孙茜 李伟 孙康<sup>△</sup>

(上海交通大学材料科学与工程学院, 金属基复合材料国家重点实验室 上海 200240)

**摘要:**天然多糖水凝胶具有良好的生物相容性,然而其力学性能调节幅度小,无法满足组织工程应用巨大的需求。通过纤维增强法,不仅可显著提高天然多糖水凝胶的力学性能,还能调节复合水凝胶的降解性能、促进细胞粘附、增殖与分化行为及其组织沉积。常用的天然多糖组织工程水凝胶的纤维增强方法有物理共混法、化学作用法、静电驱动法与自组装法等。本文综述了纤维增强水凝胶的结构与功能特点,讨论了纤维增强对组织工程水凝胶的意义,以期对纤维增强组织工程水凝胶的发展起到促进作用。

**关键词:**纤维增强;天然多糖水凝胶;组织工程;力学性能;壳聚糖

**中图分类号:**O648.17;R318.08 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)02-391-06

## Progress in Fiber-reinforced Natural Polysaccharide Hydrogel for Tissue Engineering Application

SUN Qian, LI Wei, SUN Kang<sup>△</sup>

(The State Key Lab of Metal Matrix Composites, School of Materials Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

**ABSTRACT:** Natural polysaccharide hydrogels with good biocompatibility are widely used in the field of tissue engineering. However, the poor mechanical properties of tissue polysaccharide hydrogels limit the application of tissue engineering. The method of fiber reinforcement not only can significantly improve their mechanical properties, but also adjust the degradation properties of composite hydrogels, promote cellular adhesion and proliferation including differentiation and tissue deposition. The fiber reinforcement methods can be classified into physical blending, chemical bonding, electrostatic driving and self-assembly. We review the structural and functional characteristics of various fiber-reinforced hydrogels, and expound the significance of fiber-reinforced methods for tissue engineering.

**Key words:** Fiber-reinforced; Natural polysaccharide hydrogel; Tissue engineering; Mechanical property; Chitosan; Alginate

**Chinese Library Classification(CLC):** O648.17; R318.08 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)02-391-06

## 前言

多糖是由单糖通过糖苷键聚合而成的高分子链,天然多糖是来源于自然界的生物大分子,是生物体的结构组成与能量储存物质,具备良好的生物相容性与生物降解性<sup>[1]</sup>,常用的有海藻酸钠、壳聚糖、透明质酸、琼脂糖等,可从微生物、动物或植物中提取而来<sup>[2]</sup>。多糖的亲水性极好,可形成含有大量水的三维网络结构,即水凝胶。天然多糖水凝胶的力学性质和结构特性类似于生物体组织的细胞外基质,因此在组织工程领域具有巨大的应用潜力<sup>[3]</sup>。

组织工程要求水凝胶具备与所修复组织相对应的力学性能,不仅为了保持组织工程支架形状的稳定,更有助于在体内时其力学性能与宿主组织的匹配性,使其弹性和刚性可满足组织的功能支撑需求<sup>[4]</sup>。天然多糖水凝胶力学性能不佳,在组织工程领域应用时无法达到理想的效果,提高组织工程天然多糖

水凝胶力学性能是目前亟待解决的问题<sup>[5]</sup>,其中纤维增强多糖水凝胶是极具前景的一类。由于纤维来源不同、化学结构各异,纤维与多糖水凝胶基体间结合方式多样,改善其力学性能的同时,还影响着复合水凝胶的降解性能、细胞粘附或组织沉积等行为<sup>[6]</sup>。因此,纤维增强的方式是一种有效改善组织修复效果的方式,有助于拓宽组织工程多糖类水凝胶的应用范围。本文综述了组织工程用纤维增强天然多糖水凝胶的进展,重点介绍了纤维增强方式对水凝胶力学性能与其他性能的调节作用,并根据现有纤维增强多糖水凝胶的局限性提出了应用展望。

## 1 纤维增强组织工程用天然多糖水凝胶的力学性能

根据组织工程天然多糖水凝胶中增强纤维自身来源与化学结构的差异,可将常用的增强纤维分为天然多糖类纤维、蛋白类纤维、人工合成聚合物纤维和无机陶瓷类纤维等,常用的天然多糖纤维有纤维素纤维、甲壳素纤维与海藻酸钙纤维,蛋

作者简介:孙茜(1994-),硕士研究生,主要研究方向:组织工程水凝胶,电话:18817878291,E-mail: sunqiancc1994@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:孙康(1963-),博士生导师,教授,主要研究方向:生物材料,电话:021-34207417,E-mail: ksun@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-18)

白类纤维有丝素蛋白纤维、胶原蛋白纤维、淀粉样蛋白等,合成聚合物纤维有聚乳酸纤维、己内酯-乳酸的共聚物纤维,无机纤维有生物玻璃纤维、羟基磷灰石纤维。表1中列出了通过纤维增强显著提高天然多糖水凝胶力学性能的研究进展,包括基

体、增强相的成分与增强方式,以及复合水凝胶在组织工程领域的应用部位,并列出了纤维增强前后的天然多糖水凝胶的力学性能差异。可以看出,纤维增强法是一类非常有效改善天然多糖水凝胶力学性能的方法。

表1 纤维增强天然多糖组织工程水凝胶  
Table 1 Fiber-reinforced natural polysaccharide tissue engineering hydrogel

增强方式	水凝胶基体	增强纤维	纤维种类	组织工程应用	纤维增强前力学	纤维增强后力学	参考文献
					性能	性能	
物理共混	壳聚糖	纳米纤维晶 (CNC)	多糖	皮肤	拉伸强度: 0.9MPa	拉伸强度: 12.1MPa	[7]
物理共混	海藻酸	CNC	多糖	皮肤	拉伸模量: 1.8MPa	拉伸模量: 3.2MPa	[8]
物理共混	透明质酸	甲壳素纤维	多糖	软骨	拉伸强度: 0.51MPa	拉伸强度: 1.03MPa	[9]
物理共混	海藻酸	淀粉样纤维	蛋白质	动脉,皮肤和角膜	杨氏模量:45kPa	杨氏模量: 180kPa	[10]
物理共混	海藻酸	聚乳酸纤维	人工合成聚合物	软骨	杨氏模量:6.9 kPa	杨氏模量: 25.1kPa	[11]
物理共混	壳聚糖	生物玻璃纤维	无机陶瓷	骨	压缩强度: 1.32MPa	压缩强度: 5.80MPa	[12]
化学连接	壳聚糖	丝素蛋白	蛋白质	软骨	-	压缩模量: 28MPa	[13]
化学连接	壳聚糖	羟基磷灰石纤维	无机陶瓷	骨	压缩强度: 3.23kPa	压缩强度: 12.27kPa	[14]
静电驱动	琼脂糖	硫酸改性 CNC	多糖	软骨	压缩模量: 0.4kPa	压缩模量: 1.6kPa	[15]
自组装	海藻酸	丝素蛋白	蛋白质	骨	压缩模量:25kPa	压缩模量:45kPa	[16]

1.1 物理共混法

物理共混法是最简便而应用广泛的纤维增强方法,增强材料与基体间产生一定的物理界面相互作用<sup>[7]</sup>。其常用的增强纤维有纤维素纤维、甲壳素纤维、淀粉样蛋白纤维、聚乳酸纤维与生物玻璃纤维等。

纤维素天然呈纤维状结构排列,从中可直接提取出纤维素微纳纤维。纤维素的结构单元如图1所示,纤维素链通过分子间的氢键、羟基与相邻氧原子间的范德华键平行堆积,从而形成纤维状结构。纤维素纤维的稳定性极强、轴向刚度很高,对多糖水凝胶的增强效果十分优异<sup>[8]</sup>。Wu 为了得到与人工皮肤力学性能相匹配的水凝胶,将纳米纤维纤维晶(CNC)与壳聚糖(CS)物理共混,构建了 CNC 增强 CS 水凝胶膜,以提高复合水凝胶的力学性能。结果表明,复合水凝胶的力学性能随着纤维含量的提升而显著增加。当水凝胶中 CNC 的相对含量在 0-32%时,CNF/CS 复合水凝胶薄膜的拉伸强度可控制在 0.9-12.1MPa,拉伸模量可控制在 0.8-25.1MPa,这与人体皮肤的力学性能吻合良好,有望于应用在人造皮肤和伤口敷料。当 CNC 的相对含量提升到 32%时,复合水凝胶薄膜的拉伸强度提高了 12 倍,拉伸模量提高了 31 倍<sup>[7]</sup>。Tanzina 使用 CNC 增强的海藻酸钠水凝胶构建人工皮肤,将复合水凝胶中 CNC 的相对含量控制在 0-8%的范围内,水凝胶的模量随纤维浓度的提高呈现先上升后下降的变化规律。其中,当 CNC 的相对含量在

5%时,对海藻酸钠水凝胶的增强效果最显著,可使复合水凝胶的拉伸模量从 1.8MPa 上升到 3.2MPa,提升了 77%<sup>[8]</sup>。

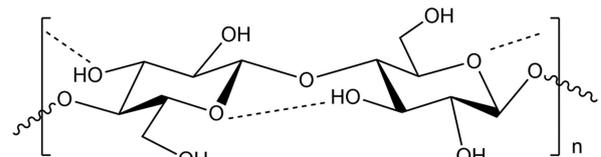


图1 纤维素的结构式

Fig.1 Structure of cellulose

甲壳素纤维是从甲壳类动物外壳中提取而来的多糖纤维。Hariraksapitak 以酸水解法得到的纳米级甲壳素晶须为增强相,将甲壳素晶须纤维混合于透明质酸/明胶混合水凝胶中,构建了用于软骨组织工程的纳米复合水凝胶支架。在此体系中,调节水凝胶中甲壳素纤维的含量在 0-30%,水凝胶的强度随纤维含量的提升呈现先上升后下降的变化规律。当壳聚糖晶须的含量为 2%时,纤维增强水凝胶对应最高的抗拉强度,可达到 1.03MPa,是无纤维增强水凝胶的拉伸强度的两倍<sup>[9]</sup>。

淀粉样蛋白来源于微生物,是目前已知的最坚硬的生物高分子材料之一,原纤维的弹性模量可达 3-20GPa<sup>[10]</sup>。Axpe 首次使用淀粉样蛋白卷曲纤维作为增强相,构建了纤维增强的海藻酸盐复合水凝胶。在海藻酸钠添加卷曲淀粉样纤维后,复合水

凝胶的溶胀率和钙离子交联后的溶胶分数几乎不发生变化,说明淀粉样蛋白增强相的加入不影响海藻酸盐的吸水能力和交联反应。在海藻酸钠中添加了 0.8% 的淀粉样蛋白卷曲纤维后,其杨氏模量从 45 kPa 提升到 180 kPa, 达到初始水凝胶的 4 倍。粉样蛋白卷曲纤维增强海藻酸钠拓展了海藻酸盐的应用范围,使其模量与动脉、皮肤或角膜等生物软组织相匹配,具有极大的应用价值<sup>[10]</sup>。

聚乳酸是一种可生物降解的人工合成聚合物,将聚乳酸纤维混合在 3D 打印水凝胶的原材料中,提高水凝胶的力学性能。通过在海藻酸钠中加入、亚微米级聚乳酸短纤维,构建了一种对 3D 打印软骨组织工程水凝胶结构增强的方法。研究表明,加入了 2% 聚乳酸短纤维后,3D 打印的海藻酸盐水凝胶的杨氏模量可从 6.9 kPa 提升到 25.1kPa,提升了 3.7 倍<sup>[11]</sup>。

生物玻璃的主要成分是二氧化硅、氧化钠、氧化钙与五氧化二磷等,其刚度、硬度均大,常应用于骨的修复。Yang 使用生物玻璃纤维增强壳聚糖,构建了松质骨组织工程水凝胶多孔支架(CS/BGs)。当壳聚糖与玻璃纤维复合后,玻璃纤维使壳聚糖的压缩强度从 1.32 MPa 提升到了 5.80 MPa<sup>[12]</sup>。研究者表明,玻璃纤维增强后的壳聚糖水凝胶压缩强度符合松质骨的压缩强度范围:4-12MPa<sup>[20]</sup>。

## 1.2 化学连接法

利用纤维表面的氨基、羧基等活性基团以及水凝胶基体天然多糖的活性基团,使用一些活化剂,使得增强纤维与水凝胶基体天然多糖之间产生更为稳固的化学键,从而提升了天然多糖组织工程复合水凝胶的力学性能。

丝素蛋白是由蚕茧缫丝直接脱胶而得的纤维状蛋白质,由于其天然呈纤维状,是天然多糖水凝胶中最常见的蛋白类增强相。Deng 使用丝素蛋白作为增强相,壳聚糖作为水凝胶基体,在冷冻干燥后获得水凝胶支架,在 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐与 N-羟基琥珀酰亚胺(EDC/NHS)作用下,使壳聚糖的氨基与丝素蛋白之间的羧基之间形成酰胺键,交联后所得到的可用于软骨修复组织工程支架的压缩模量可达到 28 MPa,远高于未经交联的壳聚糖水凝胶<sup>[13]</sup>,可实现水凝胶支架在软骨修复中的力学支撑作用。

羟基磷灰石是人体和动物骨骼最主要的无机成分。杨慎宇等使用 3-氨基三乙氧基硅烷与戊二醛对羟基磷灰石纤维进行改性后与壳聚糖接枝,构建了羟基磷灰石增强壳聚糖(HA-g-CS)复合水凝胶。通过化学接枝法所得的 HA-g-CS 水凝胶的抗压强度可达 12.27 kPa,而物理共混的羟基磷灰石增强壳聚糖(HA/CS)复合水凝胶的抗压强度仅为 8.57 kPa,化学作用的方法使复合水凝胶抗压强度提升了 43%。并且当壳聚糖与羟基磷灰石接枝后,羟基磷灰石的结晶性能减弱,但晶型没有发生改变,结晶度的降低使复合水凝胶支架更接近于人体骨组织中羟基磷灰石的结晶特征<sup>[14]</sup>。

## 1.3 静电驱动法

利用增强纤维与多糖水凝胶基体表面电荷之间的相互作用,改变增强纤维的表面电荷密度,通过静电驱动强化效应,促进纤维在基体中分散均匀,从而增强纤维与基体之间的应力传递状态<sup>[21]</sup>,提高复合水凝胶的力学性能。

Goff 使用硫酸改性的 CNC 构建纤维素增强琼脂糖的软骨

组织工程水凝胶。CNC 在硫酸条件下水解,表面羟基转变为带负电荷的硫酸盐基团。当 CNC 在水凝胶中的体积含量为 0.13% 时,通过改变 CNC 中硫酸盐基团的数量来调节水凝胶中的电荷密度,从而来调节复合水凝胶力学性能。随着每单元 CNC 中的硫酸盐基团的数量从 0 上升到 0.3 时,纤维素纤维增强琼脂糖水凝胶的储能模量呈现先提升再下降的趋势。在单元 CNC 中硫酸盐基团含量为 0.15 时,复合水凝胶的储能模量最大,可达到 1600 Pa,比无纤维增强的琼脂糖水凝胶的储能模量提升了 4 倍<sup>[15]</sup>。这是由于当硫酸基改性纤维素具有最优表面电荷密度时,体系对应最大的静电驱动强化效应。此时纳米晶须的分散状态最好,纳米晶须与基质间应力传递状态最佳,从而最大程度上提升了纳米晶须对水凝胶的增强效果。当纤维素晶须表面电荷较少时,基体与增强相之间的氢键数量较少,导致纳米晶须/基质的应力转移效率较低,因此强化效果不明显。此外,当纳米晶须表面电荷过高时,由于纳米晶须之间的静电相斥性强,使得纳米晶须对琼脂糖网络施加的拓扑约束更加明显,因此复合水凝胶强度有所下降<sup>[22]</sup>。

## 1.4 自组合法

自组合法是通过共价键自发缔结成特殊结构的聚集体。由于蛋白质类纤维类的肽链具备独特的空间结构,可通过外界的刺激,蛋白质纤维可通过自身构象的改变进行自组装,或与多糖类水凝胶基体协同自组装,使复合水凝胶具备某些特殊的结构或功能<sup>[23]</sup>。

丝素蛋白在超声的诱导下可产生自组装效应。将丝素蛋白纤维与海藻酸钠溶液混合,在不使用交联剂的条件下,通过两步法自组装的方式,可制备出具有骨修复潜力的天然多糖复合水凝胶。丝素蛋白纤维增强海藻酸钠自组装水凝胶(丝素蛋白纤维与海藻酸钠质量比为 1:9)的压缩模量可达 44 kPa,而同等含量的丝素蛋白自组装体的压缩模量仅为 18 kPa,海藻酸钠水凝胶的压缩模量为 25 kPa。证明通过增强纤维与集体之间的自组装,可显著提高水凝胶力学性能,使复合水凝胶的压缩模量。这是由于丝素蛋白纤维在超声的诱发下进行结构转变,形成稳定不可逆的  $\beta$ -折叠结构构象,可通过自组装使分子链之间形成凝胶网络结构。此时,海藻酸钠分子与丝素蛋白分子通过静电作用快速结合,阻碍了  $\beta$ -折叠结构的丝素蛋白的自组装。在丝素蛋白结构发生转变的同时,海藻酸钠与丝素蛋白之间通过自组装化学键连接,从而形成相互穿插的稳定的水凝胶网络结构,图 2 所示为海藻酸钠与丝素蛋白之间的自组装示意图<sup>[16]</sup>。

## 2 纤维增强对复合水凝胶组织修复行为的影响

纤维增强法在提高天然多糖组织工程复合水凝胶力学性能的同时,还能调节复合水凝胶的降解性能,为细胞粘附或组织沉积提供位点、促进细胞的增殖与分化,具体应用如表 2 所示。

### 2.1 调节水凝胶的降解性能

为达到理想的修复效果,组织工程水凝胶需具备与所修复的组织相匹配的降解性能。当降解速率过快时,水凝胶无法为所修复组织提供足够的力学支撑;当降解速率过慢时,水凝胶无法为细胞增殖与组织生长提供充足的空间<sup>[28]</sup>。研究者发现,通过纤维增强的方式可调节可水凝胶的降解性能。

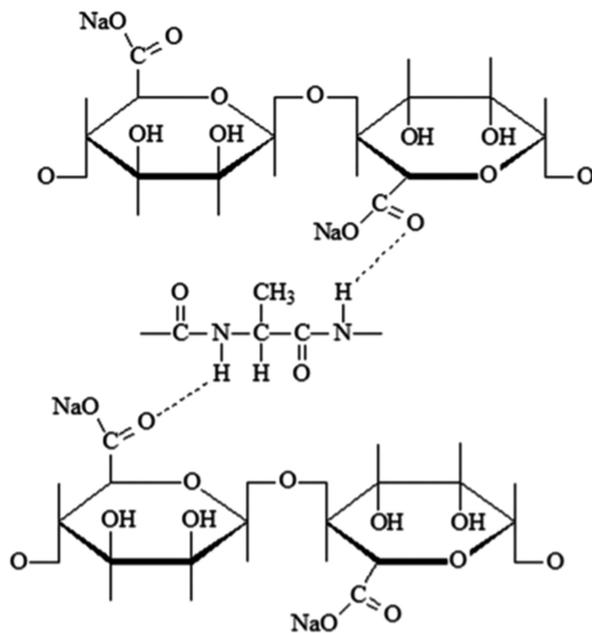


图2 海藻酸钠与丝素蛋白之间的自组装示意图

Fig.2 Schematic diagram of self-assembly between sodium alginate and silk fibroin

透明质酸是软骨细胞外基质中的糖胺多糖的重要组成部分,可在软骨细胞外基质中固化大量水分,从而起到润滑的作用,使细胞外基质保持粘弹性,因此透明质酸常用于治疗骨关节炎<sup>[29]</sup>。然而,由于透明质酸水凝胶在水中的溶解度过大,因此其降解速度极快,难以在组织液中保证稳定的结构。Harirak-sapitak 构建了甲壳素晶须增强透明质酸/明胶的软骨组织工程复合水凝胶支架,控制甲壳素纤维的相对含量在 0-30%,调节透明质酸复合水凝胶的降解速率,使复合水凝胶支架在人体组织液环境中能够保持结构的稳定性,从而达到相应的组织工程修复效果。在 37℃下,在透明质酸复合水凝胶中添加 30%的甲壳素纤维,可使复合水凝胶在 PBS 中的降解速率下降了 50%<sup>[9]</sup>。

壳聚糖具有突出的抑制细菌的功能,不仅在伤口愈合方面有着独特的止血性能,还能够促进新生组织的形成<sup>[30]</sup>。但是,壳

聚糖不能溶于水,在体内降解速率慢,很大程度上限制了它在组织工程上的应用<sup>[31]</sup>。陆光远使用胶原蛋白纤维增强壳聚糖水凝胶构建骨损伤修复仿生支架,用于兔腓骨的损伤修复。胶原蛋白纤维在体内蛋白酶的作用下迅速降解,与壳聚糖水凝胶混合后能够显著减缓其降解速率。体内植入 12 周后,胶原蛋白增强的壳聚糖复合支架已大部分降解,为骨细胞的增殖与钙的沉积提供了充足的空间,在支架已降解的区域内出现了骨原细胞与成熟的成骨细胞,并形成了钙化岛。而对照组中的壳聚糖的支架在 12 周内没有发生明显的降解,也未出现钙化组织与骨细胞<sup>[24]</sup>。

### 2.2 促进细胞粘附或组织沉积

组织工程材料需要具备优良的材料-细胞/组织界面特性,促进细胞粘附或组织沉积。蛋白质存在特殊的氨基酸序列,可促进细胞或组织与水凝胶的粘附性。用丝素蛋白纤维作为增强相,壳聚糖为水凝胶基体,可制备出适用于软骨修复组织工程的水凝胶支架,将骨髓间充质干细胞(MSCs)接种到组织工程支架上进行体外培养。细胞接种到支架上 2h、4h、6h 后,纤维增强水凝胶支架表面的细胞粘附率分别为 65.44%、80.27%、88.81%,无纤维增强的水凝胶支架上的细胞粘附率分别为 53.05%、64.38%、77.27%,可证明丝素蛋白纤维可提高了间充质干细胞在水凝胶支架上的粘附性<sup>[13]</sup>。

强度高、硬度高的无机陶瓷类纤维可作为于骨或软骨组织工程水凝胶的增强相,例如生物玻璃纤维,羟基磷灰石纤维等。这些无机陶瓷类增强纤维在人体中可溶解出 Si、Ca 等离子,为骨组织的沉积提供成核位点<sup>[32]</sup>。同时,生物玻璃与羟基磷灰石纤维被证明能够增强水凝胶对蛋白质的吸附和与软组织的结合能力<sup>[33]</sup>。Long 用生物玻璃纤维增强壳聚糖水凝胶,构建了骨组织工程多孔水凝胶支架。将成骨细胞接种于支架上在组织缓冲液中培养,7 天在支架上出现了明显的片状的磷灰石颗粒。EDS 分析表明,形成的磷灰石 Ca/P 原子比为 1.61,与化学计量的羟基磷灰石原子比十分相近,证明了生物玻璃纤维可促进羟基磷灰石等骨组织的主要成分在多糖水凝胶骨组织工程支架的沉积<sup>[12]</sup>。

### 2.3 促进细胞的增殖与分化行为

表 2 纤维增强方法在多糖组织工程水凝胶中的其他作用

Table 2 Other effects of fiber reinforcement in polysaccharide tissue engineering hydrogels

纤维增强的作用	水凝胶基体	增强纤维	纤维种类	组织工程应用	参考文献
提升降解速率	透明质酸/明胶	壳聚糖纳米纤维	多糖	软骨	[9]
减缓降解速度	壳聚糖	胶原纤维	蛋白质	皮肤	[24]
促进间充质干细胞(MSCs)的粘附	壳聚糖	丝素蛋白纤维	蛋白质	软骨	[13]
促进骨组织的沉积	海藻酸	生物玻璃纤维	无机陶瓷	骨	[12]
促进 MSCs 的增殖和分化	壳聚糖	丝素蛋白纤维	蛋白质	软骨	[25]
促进 MSCs 的增殖和分化	壳聚糖	聚乳酸纤维	人工合成聚合物	神经	[26]
促进神经干细胞的增殖和分化	透明质酸/纤维素	乳酸-己内酯	共聚物纤维 人工合成聚合物	神经	[27]

在组织工程应用中,具有高度增殖、自我更新与多向分化潜能的干细胞常作为种子细胞,在诱导条件下增殖并分化为不同组织的细胞<sup>[34]</sup>。研究者发现,在纤维增强天然多糖组织工程水凝胶中,蛋白类、聚乳酸类等纤维的加入可在一定程度上促进干细胞的增殖与分化<sup>[34-36]</sup>。

蛋白质纤维在人体内可降解,且降解产物不仅对组织无毒复作用,还对周围组织有营养与修复作用,从而促进细胞的增殖与分化<sup>[35]</sup>。Deng 发现丝素蛋白纤维增强壳聚糖水凝胶可促进骨髓间充质干细胞(MSCs)的增殖与分化。将丝素蛋白纤维作为增强相,壳聚糖作为水凝胶基体,在冷冻干燥后可获得水凝胶支架,经过 EDC/NHS 交联后得到最终的软骨修复组织工程支架。将骨髓间充质干细胞接种到复合水凝胶支架上,植入到膝关节受到损伤的兔子体内。将支架植入体内 4 周、8 周与 12 周后,丝素蛋白纤维/壳聚糖复合支架对膝关节损伤的修复效果显著,新生的软骨组织表面光滑且富有弹性,非常类似于原生软骨组织<sup>[36]</sup>。而在无丝素蛋白增强的对照组中仅有少量类组织的生成,无法起到对软骨组织的修复作用。研究者也表明,当复合材料中同时存在蛋白和多糖时,存在一定程度的协同或互补效应,这对细胞的行为有着很好的调节功效<sup>[25]</sup>。

聚乳酸纤维增强壳聚糖水凝胶支架被证明能够促进骨髓间充质干细胞的增殖与分化。Ding 构建了一种聚乳酸纤维增强的壳聚糖复合水凝胶,将骨髓间充质干细胞接种到水凝胶支架上,植入狗体内,用于修复狗的坐骨神经中长达 50 mm 的巨大神经缺损。与无纤维增强的对照组相比,聚乳酸纤维增强水凝胶支架可明显促进 MSC 的增殖与向神经细胞的分化。将复合水凝胶支架植入狗体内 3 个月后,移植组在功能上具备了完整的神经通路,轴突的功能已恢复正常。将其植入体内 6 个月后,在损伤处发现具有神经形态学特征的再生神经的生成<sup>[26]</sup>。

同时,己内酯与乳酸的共聚物纤维增强的多糖水凝胶也被证明能够促进神经干细胞(NSPCs)向少突胶质细胞的分化。Hsieh 使用静电纺丝的方法制备己内酯-乳酸的共聚物(P(CL:DLLA))纤维,构建了 P(CL:DLLA)纤维增强透明质酸(HA)/甲基纤维素(MC)的复合水凝胶。用复合水凝胶包埋 NSPCs,体外培养后发现 P(CL:DLLA)静电纺丝纤维增强的 HA/MC 可注射水凝胶在不额外添加生长因子的条件下,能够促进 NSPCs 向少突胶质细胞的分化。而未经 P(CL:DLLA)增强的水凝胶无法促进干细胞的分化。在脊髓的修复策略中,少突胶质细胞的存在至关重要,该细胞可产生髓磷脂;髓磷脂的存在限制了轴突变性,从而促进再生轴突的正常功能<sup>[27]</sup>。

### 3 总结与展望

纤维增强天然多糖水凝胶可广泛应用于皮肤、神经、软骨、骨组织工程领域。纤维增强方式不仅能提高力学性能,还能调节水凝胶的降解性能、促进细胞粘附或组织沉积、促进细胞的增殖与分化行为。目前可应用于多糖水凝胶增强的纤维种类众多、复合方式各异,在组织工程领域的应用也逐渐趋于成熟,但仍存在一些问题。例如,纤维增强相来源有限,纤维提取与制备成本过高,纤维与多糖基体之间的相互作用有待提高,水凝胶在组织工程领域应用相对局限等。未来将探索其他有潜力的增强纤维、优化现有增强纤维的提取或制备工艺、设计并构建独

特的纤维与水凝胶之间的结合方式,从而进一步拓宽水凝胶在组织工程领域的应用范围、提升组织工程水凝胶的修复效果。

### 参考文献(References)

- [1] Venugopal J, Ramakrishna S. Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology [J]. Applied Biochemistry & Biotechnology, 2005, 125(3): 147-157
- [2] Breugel PV, Friis I, Demissew S, et al. Current and future fire regimes and their influence on natural vegetation in ethiopia [J]. Ecosystems, 2016, 19(2): 369-386
- [3] Tchobanian A, Van Oosterwyck H, Fardim P. Polysaccharides for tissue engineering: current landscape and future prospects [J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 39(10): 145-159
- [4] Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction [J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2004, 13(5): 377-383
- [5] Lin S, Cao C, Wang Q, et al. Design of stiff, tough and stretchy hydrogel composites via nanoscale hybrid crosslinking and macroscale fiber reinforcement [J]. Soft Matter, 2014, 10 (38): 7519-7527
- [6] Alexandre M, Dubois P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials [J]. Materials Science & Engineering R: Reports, 2000, 28(1-2): 1-63
- [7] Wu T, Farnood R, Kelly K, et al. Mechanical behavior of transparent nanofibrillar cellulose-chitosan nanocomposite films in dry and wet conditions [J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2014, 32(32): 279-286
- [8] Huq T, Salmieri S, Khan A, et al. Nanocrystalline cellulose (NCC) reinforced alginate based biodegradable nanocomposite film [J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 90(4): 1757-1763
- [9] Hariraksapitak P, Supaphol P. Preparation and properties of  $\alpha$ -chitin-whisker-reinforced hyaluronan-gelatin nanocomposite scaffolds [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2010, 117(6): 3406-3418
- [10] Axpe E, Duraj-Thatte A, Chang Y, et al. Fabrication of amyloid curli fibers-alginate nanocomposite hydrogels with enhanced stiffness [J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2018, 25(4): 2100-2105
- [11] Kosik-Koziol A, Costantini M, Bolek T, et al. PLA short sub-micron fibers reinforcement of 3D bioprinted alginate constructs for cartilage regeneration[J]. Biofabrication, 2017, 9(4)
- [12] Yang J, Long T, He NF, et al. Fabrication of a chitosan/bioglass three-dimensional porous scaffold for bone tissue engineering applications[J]. Journal of materials chemistry B, 2014, 38(2): 6611-6618
- [13] Deng J, She R, Huang W, et al. A silk fibroin/chitosan scaffold in combination with bone marrow-derived mesenchymal stem cells to repair cartilage defects in the rabbit knee [J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2013, 24(8): 2037-2046
- [14] 杨慎宇,唐三元,谭文成,等.羟基磷灰石接枝壳聚糖表面改性及其复合水凝胶的生物相容性[J].材料研究学报, 2015, 29(11): 801-806
- [15] Kevin J, Cédric G, Catherine G. Electrostatically driven modulation of the reinforcement of agarose hydrogels by cellulose nanowhiskers [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2016, 133(8): 43063-43070
- [16] Ming J, Zuo B. A novel silk fibroin/sodium alginate hybrid scaffolds [J]. Polymer Engineering & Science, 2014, 54(1): 129-136

- [17] Kishan AP, Robbins AB, Mohiuddin SF, et al. Fabrication of macromolecular gradients in aligned fiber scaffolds using a combination of in-line blending and air-gap electrospinning [J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 56(1): 118-128
- [18] Moon RJ, Martini A, Nairn J, et al. Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites [J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40(7): 3941-3994
- [19] Ruggeri FS, Adamcik J, Jeong JS, et al. Influence of the  $\beta$ -sheet content on the mechanical properties of aggregates during amyloid fibrillization[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 127(8): 2492-2496
- [20] Liu X, Rahaman MN, Hilmas GE, et al. Mechanical properties of bioactive glass (13-93) scaffolds fabricated by robotic deposition for structural bone repair[J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(6): 7025-7034
- [21] Wu B, McClements DJ. Modulating the morphology of hydrogel particles by thermal annealing: mixed biopolymer electrostatic complexes [J]. *Journal of Physics D Applied Physics*, 2015, 48(43): 3722-3727
- [22] Wang X, Zakaria O, Madi M, et al. Vertical bone augmentation induced by ultrathin hydroxyapatite sputtered coated mini titanium implants in a rabbit calvaria model [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 2015, 103 (8): 1700-1708
- [23] Miao L, Fan Q, Zhao L, et al. The construction of functional protein nanotubes by small molecule-induced self-assembly of cricoid proteins[J]. *Chemical Communications*, 2016, 52(21): 4092-4095
- [24] 陆光远, 王干, 盛柏杨, 等. 羧甲基壳聚糖 / 纳米胶原复合支架修复兔腓骨损伤 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(41): 8006-8010
- [25] Sionkowska A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: review [J]. *Progress in Polymer Science*, 2011, 36(9): 1254-1276
- [26] Fei D, Jian W, Yumin Y, et al. Use of tissue-engineered nerve grafts consisting of a chitosan/poly (lactic-co-glycolic acid)-based scaffold included with bone marrow mesenchymal cells for bridging 50-mm dog sciatic nerve gaps [J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16 (12): 3779-3790
- [27] Hsieh A, Zahir T, Lapitsky Y, et al. Hydrogel/electrospun fiber composites influence neural stem/progenitor cell fate [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(10): 2227-2237
- [28] Shahriari D, Koffler J, Lynam DA, et al. Characterizing the degradation of alginate hydrogel for use in multilumen scaffolds for spinal cord repair [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2016, 104(3): 611-619
- [29] Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(9): 1170-1181
- [30] Mohdhilmi AB, Halim AS, Jaafar H, et al. Chitosan dermal substitute and chitosan skin substitute contribute to accelerated full-thickness wound healing in irradiated rats [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(1): 7954-7958
- [31] Xiao FL, Yun LG, Dong ZY, et al. Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2015, 79(7): 1324-1335
- [32] Chen QZ, Thompson ID, Boccaccini AR. 45S5 Bioglass-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2016, 27(11): 2414-2425
- [33] Li X, Wang L, Fan Y, et al. Nanostructured scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2013, 101A(8): 2424-2435
- [34] Steinmetz NJ, Aisenbrey EA, Westbrook KK, et al. Mechanical loading regulates human MSC differentiation in a multi-layer hydrogel for osteochondral tissue engineering[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 21: 142-153
- [35] Zhang X, Chu X, Wang L, et al. Rational design of a tetrameric protein to enhance interactions between self-assembled fibers gives molecular hydrogels[J]. *Angewandte Chemie*, 2012, 124(18): 4464-4468
- [36] Deng J, She R, Huang W, et al. A silk fibroin/chitosan scaffold in combination with bone marrow-derived mesenchymal stem cells to repair cartilage defects in the rabbit knee [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2013, 24(8): 2037-2046

(上接第 365 页)

- [24] Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6(2): 127-131
- [25] 卓越, 邱小松, 薛婷, 等. IL-6、IL-10 联合 BISAP 评分在重症急性胰腺炎预后评估中的作用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (29): 5708-5711
- [26] 杨创, 陈兆生, 马承恩. BISAP 评分联合红细胞分布宽度早期评估急性胰腺炎严重程度的价值[J]. *中国现代普通外科进展*, 2018, 21 (4): 284-286, 291
- [27] Kılıç MÖ, Çelik C, Yüksel C, et al. Correlation between Ranson score and red cell distribution width in acute pancreatitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2017, 23(2): 112-116
- [28] 潘雅斯, 赵晨, 黄振鹏, 等. 不同评分系统在老年急性胰腺炎患者中的比较研究[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(12): 717-722
- [29] 刘娟, 袁聪, 满高婷, 等. 高脂血症性急性胰腺炎超敏 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(5): 409-411
- [30] 杨立新, 杜丽川, 刘欣, 等. 四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(9): 695-699